

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35014> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Luppino, Floriana Samantha

**Title:** Metabolic disturbances in depression : epidemiological studies on the role of diagnostic approach and treatment setting

**Issue Date:** 2015-09-03

# Samenvatting





Depressies en hart- en vaatziekten (HVZ) behoren beide wereldwijd tot de meest voorkomende ziekten. Volgens onderzoek van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) staan ze in de top vijf van ziektes met de grootste ziektelast. Ziektelast wordt uitgedrukt in 'Disability adjusted life years' (DALY's), een maat voor de hoeveelheid gezondheidsverlies en verlies van kwaliteit van leven binnen een populatie ten gevolge van een ziekte. De verwachting is dat depressie en HVZ spoedig respectievelijk de eerste en tweede plek zullen innemen. Bovendien zijn deze ziekten een zware economische last voor de samenleving, door een hoog ziekteverzuim en een hoge zorgconsumptie. Depressies en HVZ komen vaak bij dezelfde mensen voor. Ze houden verband met elkaar. Doel van dit proefschrift is meer over dat verband te weten te komen.

## Depressie

### Epidemiologie en diagnostiek van depressie

Depressie is een van de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen. In Nederland krijgt ongeveer 20% van alle mensen ooit een depressie, waarbij vrouwen twee keer vaker zijn aangedaan dan mannen. Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen depressieve klachten (depressieve symptomatologie) en een depressieve stoornis waarbij een klinische diagnose wordt gesteld. Volgens de huidige gouden standaard, de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) classificatie, is er sprake van een depressieve stoornis wanneer aan tenminste 5 van de 9 criteria wordt voldaan, binnen een periode van twee aaneengesloten weken, die een verandering in het functioneren teweegbrengen. Van die 5 is tenminste één een kernsymptoom: (1) depressieve stemming, ofwel (2) verlies van interesse of plezier. De overige symptomen zijn: (3) onbedoelde gewichtsverandering of veranderde eetlust; (4) niet kunnen slapen of teveel slapen; (5) moeheid of verlies van energie; (6) gevoelens van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens; (7) verminderd concentratievermogen of besluiteloosheid; (8) psychomotorische agitatie (opwinding) of remming; en (9) terugkerende gedachten aan de dood.

### Dimensionele benadering van depressie

De DSM-classificatie is een categoriale classificatie: bij een patiënt wordt nagegaan welke symptomen hij heeft en als het minimumaantal aanwezig is of wordt overschreden, wordt de diagnose gesteld. Het is een alles-of-niets benadering waarbij er maar twee mogelijkheden zijn: de patiënt heeft de stoornis of hij heeft hem niet. Hoewel er praktische voordelen verbonden zijn aan een categoriale classificatie, geeft deze ook problemen.

Het eerste probleem is dat een categoriale classificatie geen rekening houdt met de heterogeniteit van de symptomen bij patiënten binnen dezelfde diagnosegroep. Welke symptomen aanwezig zijn en hoe ernstig deze zijn verschilt per individu. Daardoor gaat bijvoorbeeld achter de diagnose depressie een grote verscheidenheid aan beelden schuil. Een ander probleem is comorbiditeit, het tegelijkertijd aanwezig zijn van twee of meer stoornissen. Angst en depressie, bijvoorbeeld, komen vaak samen voor en de DSM-

symptomen van angst en depressie vertonen tot 60% overlap. Sommigen veronderstellen daarom dat angst en depressie verschillende uitingen zijn van dezelfde ziekte. Een benadering van de symptomatologie van psychiatrische ziekten waarbij je deze problemen overstijgt is de zogenaamde dimensionele benadering: los van eventuele diagnoses wordt van een groot aantal symptomen de ernst vastgesteld en krijgt iedere patiënt op basis daarvan een eigen symptoomprofiel. Een voorbeeld is het door Watson en Clark voorgestelde "tripartite model", dat veel wordt gebruikt bij de beschrijving van depressie en angst. Hierbij worden alle aanwezige symptomen geclusterd in drie kernsymptomen/dimensies: "Negative Affect" (NA), "(lack of) Positive Affect" (PA) en "Somatic Arousal" (SA). NA omvat algemene symptomen van psychologisch onwelbevinden, zoals concentratievermindering of pessimisme en is aspecifiek; PA omvat specifieke depressieve symptomen zoals verlies van interesse of plezier (anhedonie); SA omvat specifieke aan angst gerelateerde lichamelijke symptomen zoals hartkloppingen, kortademigheid en duizeligheid.

### **Klinische kenmerken van depressie en treatment setting**

De Nederlandse gezondheidszorg kent drie behandelsettings of treatment setting: een ambulante eerste lijn, een ambulante tweede lijn en een klinische setting waarbij de patiënt is opgenomen (*inpatient treatment*). Bij de eerste lijn is de huisarts de hoofdbehandelaar. Deze geeft vaak een medicamenteuze behandeling met antidepressiva, meestal met de zogenaamde selectieve serotonine heropname remmers (SSRI). Indien de behandeling uit de 1<sup>e</sup> lijn ontoereikend blijkt, kan worden doorverwezen naar de 2<sup>e</sup> lijn alwaar veelal farmacologisch zal worden overgegaan op een tricyclisch antidepressivum (TCA) en/of een vorm van psychotherapie, zoals cognitieve gedragstherapie. Als ook deze stap ontoereikend is, is opname geïndiceerd, zodat intensievere behandelmethodes kunnen worden aangeboden. Het doorlopen van deze stappen, dat *stepped care* wordt genoemd, houdt in dat hoe verder men in het traject is, hoe meer zorg iemand al heeft genoten, zowel in termen van duur als intensiteit.

Opname lijkt gerelateerd te zijn aan bepaalde klinische factoren zoals de aanwezigheid van comorbiditeit, het soort gebruikte medicatie of een ander biologisch stress-profiel, dan aan de diagnose *an sich*. De DSM-classificatie biedt nauwelijks inzicht in de meest voorkomende symptomen of de factoren die uiteindelijk bijdragen tot opname, noch geeft het inzicht in de individuele ziektelast of ernst van de pathologie. *Inpatients* worden beschouwd als de meest ernstig aangedane groep met de slechtste prognose. Ernst van depressie is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico.

### **Het Metabool Syndroom (MetSyn) en gerelateerde kenmerken**

Het MetSyn is een cluster van risicofactoren voor HVZ, - grote buikomvang (*waist circumference*, WC), verlaagd *high density lipoproteine* (HDL) cholesterol gehalte, verhoogd triglyceride-gehalte, verhoogd suikergehalte (glucose) en hoge bloeddruk-, waarvan een

gemeenschappelijke oorsprong wordt verondersteld. Het MetSyn werd voor het eerst in 1988 beschreven. Een verstoring in de glucosehuishouding werd als oorzakelijke factor werd beschouwd in het ontstaan van het MetSyn en daarmee ook van een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel. In latere jaren werden in toenemende mate overgewicht (*Body Mass Index*, BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) maar vooral obesitas (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) als oorzakelijke factoren beschouwd. Naast de MetSyn componenten en BMI, zijn ook andere risicofactoren bekend zoals een grote taille-heup-ratio (*Waist Hip Ratio*, WHR) en een hoog *low density lipoproteine* (LDL) cholesterol gehalte. Deze metabole veranderingen zijn eerder in verband gebracht met depressie en zouden het gevolg kunnen zijn, van levensstijl gerelateerde factoren zoals dieetgewoontes, een sedentaire levensstijl, roken, maar ook van verstoringen in verschillende stress-systemen.

### **De hypothalamo-hypofyse-bijnier as (HPA-as)**

Een belangrijk stress-systeem dat een rol speelt bij (het ontstaan en het beloop van) depressie is de hypothalamo-hypofyse-bijnier as (de *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (HPA-as)). In aanwezigheid van stress, wordt via de HPA-as het stresshormoon cortisol in de bijnieren uitgescheiden, dat een dag-nacht-ritme kent. De HPA-as heeft een zogenaamd negatief feedback systeem, dat er voor zorgt dat de toegenomen productie van cortisol ook weer wordt geremd. Bij depressie is sprake van overactiviteit van de HPA-as en daarmee hogere cortisol waarden (hypercortisolaemie), die kunnen leiden tot een veranderd eet- en slaappatroon, sombere stemming, en veranderingen in glucose- en vetmetabolisme. Deze invloed van depressie op het glucose- en vetmetabolisme speelt waarschijnlijk een rol bij het verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij depressies. Oorzaak van de overactiviteit van de HPA-as en de hypercortisolaemie ligt vermoedelijk in een ontoereikend negatief feedback systeem. Dat blijkt onder andere uit hogere cortisol waardes bij het ontwaken in de ochtend en uit het uitblijven van een verlaging van die ochtendwaarden na het innemen van dexamethason. Dat laatste wordt onderzocht in de Dexamethason Suppressie Test (DST). Bij die test krijgt de patiënt 's avonds een geringe dosis dexamethason, een synthetisch glucocorticoïd dat het effect van cortisol nabootst. Normaliter leidt die de volgende morgen tot verlaging van de cortisolspiegels in het bloed, maar bij depressieve patiënten niet. Een gestoorde DST wordt geassocieerd met ernstigere vormen van depressie. Naast de HPA-as is er nog een ander stresssysteem, het autonome zenuwstelsel, maar dat is in dit proefschrift niet bestudeerd.

### **De Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA)**

De Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA), is een wetenschappelijke, multicenter, longitudinale studie naar het ontstaan van angst en depressie en het verloop van deze klachten. Naast het in kaart brengen van de depressie- en angstklachten, worden ook

genetische en biologische factoren onderzocht. In de basismeting zijn 2981 respondenten opgenomen, uit de algemene bevolking, ook zonder klachten, en mensen uit de 1<sup>e</sup> en de 2<sup>e</sup> lijn met klachten of een diagnose van angst en/of depressie. Er is informatie verzameld over demografie, de aanwezigheid van een psychiatrische diagnose, fysieke parameters (lengte, gewicht, bloeddruk en uitgebreid bloedonderzoek) en speeksel. In het speeksel werd o.a. cortisol bepaald. Speekselcortisol is een goede maat voor cortisol in het bloed. Een satellietproject werd gestart om, in aanvulling op NESDA, ook gegevens te verzamelen bij *inpatients*. Deze werden geworven uit vijf GGZ instellingen, allen onderdeel van Rivierduinen. In totaal werden 80 *inpatients* geïnccludeerd bij wie dezelfde parameters zijn verzameld als bij de NESDA ambulante groepen.

## Doelstelling

Samenvattend is depressie geassocieerd met ongunstige cardiovasculaire uitkomsten. Verondersteld wordt dat deze associatie gemedieerd wordt door het MetSyn en gerelateerde metabole factoren, in het bijzonder overgewicht en obesitas. Verstoringen in de HPA-as bij depressieve patiënten zouden een belangrijk onderliggend mechanisme kunnen zijn in het ontstaan van depressie. Bovendien kunnen metabole factoren beïnvloed worden door HPA-as veranderingen. Omdat de categoriale DSM-classificatie niet alle nuances in symptomatologie weergeeft, zou een dimensionale benadering aanvullend inzicht kunnen geven in de associatie tussen depressieve en angstsymptomen en metabole factoren. Verder zijn er aanwijzingen dat de meest ernstige vormen van depressie geassocieerd zijn met een ongunstiger metabool profiel en meer HPA-as verstoringen.

Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken hoe depressie, in het bijzonder een depressieve stoornis, geassocieerd is met het MetSyn en gerelateerde metabole factoren. Dit werd gedaan door te kijken naar de invloed van diagnostische benadering, klinische factoren, *treatment setting* en verschillen in het functioneren van de HPA-as.

## Uitkomsten

De theoretische achtergronden worden in dit hoofdstuk (**hoofdstuk 1**) beschreven. In de **hoofdstukken 2 en 3** is het verband tussen depressie (zowel symptomatologie als diagnose) en een hoog BMI onderzocht aan de hand van bestaande onderzoeksliteratuur. Hiertoef werden twee meta-analyses uitgevoerd. De eerste maakte gebruik van cross-sectionele studies (onderzoek richt zich op de situatie op één tijdstip), de tweede van longitudinale studies (er worden meerdere metingen over de tijd gedaan). De belangrijkste bevinding van **hoofdstuk 2** is dat er een (cross-sectioneel) verband bestaat tussen depressie en obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), dat niet veroorzaakt wordt door leeftijd, maar wel door geslacht, waarbij de associatie significant was voor vrouwen maar niet voor mannen. **Hoofdstuk 3** laat zien dat

het verband tussen depressie en gewicht een wederkerig karakter heeft over tijd, en vooral uitgesproken is bij obesitas en de klinisch diagnose depressie. Dit betekent dat obesitas een laat gevolg is van depressie en, vice versa, dat depressie een laat gevolg is van obesitas.

In **hoofdstuk 4** is de invloed van een dimensionele benadering in relatie tot het MetSyn onderzocht. Hierbij werd gebruik gemaakt van de gegevens van 2433 respondenten van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NEDSA). De onderzochte populatie bestond uit gezonde proefpersonen, en ambulante patiënten uit de eerste en tweede lijn. De symptoom dimensies van het tripartite model werden gemeten met de Nederlandse versie 30-item versie van de MASQ-vragenlijst (*Mood and Anxiety Symptom Questionnaire*). Onze resultaten beschrijven een duidelijke positieve associatie tussen de SA dimensie en het MetSyn. De SA dimensie was geassocieerd met alle MetSyn componenten behalve glucose, én het totale aantal MetSyn componenten. Er werd geen verband gevonden met de dimensies PA of NA. Deze bevindingen suggereren dat niet elke patiënt met angst of depressieve symptomen een verhoogd metabool risico heeft, alleen diegenen met hoge score op SA.

In **hoofdstuk 5 en 6** zijn 3 groepen patiënten (1e lijns ambulante patiënten, 2e lijns ambulante patiënten en *inpatients*), allen met een huidige diagnose depressieve stoornis, met elkaar vergeleken. In hoofdstuk 5 werden deze groepen vergeleken ten aanzien van MetSyn componenten en gerelateerde metabole factoren. De groepen bestonden uit resp. 302 mensen uit de 1e lijn, 445 uit de 2e lijn en 80 *inpatients*. De resultaten laten zien dat de prevalentiecijfers van het MetSyn tussen de groepen niet verschillen. Wel werden tussen de groepen significante verschillen gezien met betrekking tot de individuele componenten. Hierbij hadden de *inpatients* een ongunstiger “vet-profiel” (ongunstigere WC, WHR, HDL-cholesterol en triglyceriden), maar een gunstiger bloeddruk, vergeleken met de 1e en 2e lijns patiënten. Deze resultaten volgen niet het verwachte patroon van het MetSyn, waardoor ze aanleiding geven om het concept van het MetSyn in twijfel te trekken voor deze groep psychiatrische patiënten. Deze metabole verschillen over de groepen werden niet verklaard door klinische factoren zoals medicatiegebruik of ernst van de klachten. Dit doet vermoeden dat de verschillen worden verklaard door andere factoren, zoals verschillen in stress-systemen (bijvoorbeeld de HPA-as).

In **hoofdstuk 6** werden 141 1<sup>e</sup> lijns, 199 2<sup>e</sup> lijns patiënten en 47 *inpatients* met een huidige diagnose depressie met elkaar vergeleken met betrekking tot verschillende cortisol metingen om eventuele verschillen in HPA-as functie tussen de groepen te onderzoeken. Er werd gekeken naar: de *cortisol awakening rise* (CAR), de natuurlijke toename van cortisol binnen het eerste uur na ontwaken; de *area under the curve with respect tot the ground* (AUC<sub>g</sub>) and *to the increase* (AUC<sub>i</sub>), een tweetal maten die de totale afgifte en dynamiek van de HPA-as weergeven in de ochtend; de avond cortisol waarde, een weerspiegeling van de rusttoestand als cortisol waardes laag zijn; de dexamethason suppressie test (DST), die het functioneren van het negatieve feedback systeem weerspiegelt. De *inpatients* vertoonden een hoger ochtend cortisol het eerste kwartier na ontwaken, hadden hogere avond cortisol waarden en



hogere DST waarden vergeleken met de andere twee groepen. Dit duidt op een overactiviteit van de HPA-as. Aanvullende analyses, waarbij de *inpatient* groep werd onderverdeeld in twee subgroepen op basis van ernst, liet zien dat de subgroep met de hoogste ernst-score een afgevlakte CAR had met een minder gevoelig feedback systeem. Deze bevinding draagt bij aan de eerder gestelde hypothese dat ernstige vormen van depressie kunnen leiden tot uitputting van de HPA-as.

De slotbeschouwing wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 7**. In het kort laten de resultaten van dit proefschrift zien dat er een verband bestaat tussen depressie en BMI. Deze associatie heeft zowel een cross-sectioneel als een longitudinaal en bidirectioneel karakter, en is meer uitgesproken bij een klinische diagnose en bij obesitas. Bij een dimensionele benadering blijkt dat alleen de dimensie van SA geassocieerd is met MetSyn componenten. Bij het vergelijken van 1<sup>e</sup> lijns, 2e lijns patiënten en *inpatients* zien we dat de *inpatients* grotere verstoring in het “vet-spectrum” vertonen maar een gunstiger bloeddruk hebben, en over het algemeen hogere cortisolwaarden laten zien. Deze verschillen zijn onafhankelijk van een aantal klinische factoren, en hangen samen met *treatment setting*.

Onderzoek van de associatie tussen depressie en metabole uitkomsten heeft geregeld tot inconsistente bevindingen geleid. Op basis van de resultaten van dit proefschrift zijn een aantal verklaringen te noemen. Ten eerste de heterogeniteit van de diagnosegroepen door de DSM-classificatie, waarbij tevens de meest voorkomende symptomen of de symptomen met een grote klinische impact, niet geïdentificeerd worden. De bevinding dat alleen SA geassocieerd is met het MetSyn pleit hiervoor. Het feit dat enerzijds SA geassocieerd is met een verhoogde bloeddruk (hoofdstuk 4) terwijl *inpatients* juist een gunstiger bloeddruk profiel vertonen (hoofdstuk 5) belicht deze ogenschijnlijke paradox omdat *inpatients* minder comorbide angststoornissen vertoonden dan de ambulante groepen en daarmee minder “SA gedreven hypertensie” vertonen. Ten tweede kunnen inconsistenties verklaard worden door verstoringen in de HPA-as, die vooral geassocieerd zijn met metabole veranderingen in het “vet-profiel”, zoals we bij de *inpatients* zien. Bij de meest ernstige vormen van depressie, wordt een uitputting van het stress-systeem beschreven waardoor niet alleen de cortisol waarden lager zijn, maar vooral de dynamiek van de HPA-as beperkt is, afgevlakt. Naast de centrale rol die aan de HPA-as wordt toegeschreven, zijn ook het autonome zenuwstelsel, gedragsfactoren zoals een sedentaire levensstijl en een slecht voedingspatroon in relatie gebracht met ongunstige metabole uitkomsten. Van alle metabole factoren lijkt een hoog BMI, vooral obesitas, een centrale rol te spelen bij het ontstaan van HVZ. Depressie kan leiden tot obesitas als gevolg van een lange termijn effect van HPA-as activatie, waarbij cortisol, vooral in de aanwezigheid van insuline, lipide-mobiliserende enzymen inhibeert. Ook kan obesitas ontstaan door een ongezonde levensstijl of door gebruik van antidepressiva. Andersom kan obesitas leiden tot depressie doordat overgewicht als een chronische vorm van inflammatie gezien kan worden, hetgeen geassocieerd is met (het ontstaan van) depressie. Obesitas is nauw verbonden aan insuline resistentie ten gevolge waarvan kleine vasculaire schade in

het brein zou kunnen ontstaan met een depressie als gevolg. En tot slot kunnen veel van de inconsistente bevindingen deels verklaard worden door de heterogeniteit die achter de diagnose van het MetSyn schuilgaat.

